

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公 開 特 許 公 報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-217566

(P2004-217566A)

(43) 公開日 平成16年8月5日(2004.8.5)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 31/19

A 6 1 P 25/08

// A 6 1 K 9/22

F I

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 31/19

A 6 1 P 25/08

A 6 1 K 9/22

テーマコード (参考)

4 C 0 7 6

4 C 2 0 6

審査請求 未請求 請求項の数 14 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号

特願2003-6667 (P2003-6667)

(22) 出願日

平成15年1月15日 (2003.1.15)

(71) 出願人 000001029

協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

(72) 発明者 梶 喜一郎

静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和

醗酵工業株式会社医薬総合研究所内

(72) 発明者 石川 康裕

静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和

醗酵工業株式会社医薬総合研究所内

(72) 発明者 上野 靖彦

静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和

醗酵工業株式会社富士工場内

F ターム (参考) 4C076 AA38 BB01 CC01 DD27 DD67

EE31 EE32P FF04 FF31 GG12

GG14

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 製剤のゲル強度の増強方法および徐放性製剤

## (57) 【要約】

【課題】本発明の目的は、製剤のゲル強度の増強方法などを提供することにある。

【解決手段】本発明は、以下の(1)~(3)などに関する。

(1) ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを製剤に含有させることを特徴とする該製剤のゲル強度の増強方法。

(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有量が、製剤全体に対して5~45重量%である(1)記載の製剤のゲル強度の増強方法。

(3) ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が、製剤全体に対して5~45重量%である(1)または(2)記載の製剤のゲル強度の増強方法。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを製剤に含有させることを特徴とする該製剤のゲル強度の増強方法。

## 【請求項 2】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有量が、製剤全体に対して 5 ~ 45 重量%である請求項 1 記載の製剤のゲル強度の増強方法。

## 【請求項 3】

ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が、製剤全体に対して 5 ~ 45 重量%である請求項 1 または 2 記載の製剤のゲル強度の増強方法。

10

## 【請求項 4】

ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースを合わせた含有量が、製剤全体に対して 10 ~ 50 重量%である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の製剤のゲル強度の増強方法。

## 【請求項 5】

製剤が活性成分を含有する請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の製剤のゲル強度の増強方法。

## 【請求項 6】

ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる製剤のゲル強度の増強剤。

## 【請求項 7】

ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースの比が 1 : 1 ~ 2 : 1 (重量比) である請求項 6 記載の製剤のゲル強度の増強剤。

20

## 【請求項 8】

ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびバルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体またはそれらの塩を含有する徐放性製剤。

## 【請求項 9】

バルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体またはそれらの塩が、二バルプロ酸水素ナトリウムである請求項 8 記載の徐放性製剤。

## 【請求項 10】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有量が、製剤全体に対して 5 ~ 45 重量%である請求項 8 または 9 記載の徐放性製剤。

30

## 【請求項 11】

ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が、製剤全体に対して 5 ~ 45 重量%である請求項 8 ~ 10 のいずれかに記載の徐放性製剤。

## 【請求項 12】

ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースを合わせた含有量が、製剤全体に対して 10 ~ 50 重量%である請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の徐放性製剤。

## 【請求項 13】

バルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体またはそれらの塩の含有量が、製剤全体に対して 50 重量%以上である請求項 8 ~ 12 のいずれかに記載の徐放性製剤。

40

## 【請求項 14】

徐放性製剤が単層状の徐放性製剤である請求項 8 ~ 13 のいずれかに記載の徐放性製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、製剤のゲル強度の増強方法などに関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

徐放性製剤は、投与回数を低減でき、かつ血中での薬物濃度をコントロールし、薬効を持

50

続できる有用性の高い製剤である。例えば、徐放性製剤により、バルプロ酸ナトリウムのように生体内での消失半減期が短く、1日あたり3回服用することが必要な薬物の服用を1日2回にしたり、テオフィリンのように有効治療域の狭い薬物の血中濃度を所定の濃度にコントロールし、薬効を持続させることが可能となる。徐放性固形製剤として、水との接触によりゲルを形成する水溶性高分子を用い、製剤からの薬物放出を持続させるマトリックス型徐放製剤について、多くの研究および報告がなされている（例えば非特許文献1参照）。このマトリックス型徐放製剤は、リザーバー型徐放製剤に比べ製造が簡単で安価である。また水溶性高分子として代表的なヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を用いたマトリックス型徐放製剤は、薬物の溶出が、生体内での環境、例えばpHなどに影響されないことに加えて、熱に影響されないため、溶出の経時安定性が優れているなどの多くの利点を有している。

10

#### 【0003】

HPMCを担体として用いた徐放性製剤としては、例えば以下のものが知られている。

（1）特許文献1、2および3には、ヒドロキシプロポキシ基含量9～12%、メトキシ基含量28～30%のHPMCを担体として用いた徐放性製剤の記載がある。

（2）特許文献4には、平均分子量50,000以上であり、20における2%水溶液の粘度が約800cP以上であり、メトキシ基含量が16～24%、ヒドロキシプロポキシ基含量が4～32%であるHPMCを錠剤全体の25%まで用いた錠剤が掲載されている。

（3）特許文献5には、HPMCを基材とした二バルプロ酸水素ナトリウムの徐放性製剤の処方が記載されている。具体的には50～55重量%の活性成分、20～40重量%のHPMC、5～15重量%のラクトース、4～6重量%の結晶セルロース、1～5重量%の粒子径1～10μmの軽質無水ケイ酸で構成される錠剤として記載がある。

20

（4）特許文献6には、HPMCを含有する製剤において、粉体の流動性および圧縮成形性を改善し、水溶性薬物などの活性成分を徐放化する製剤として、活性成分、HPMC、無水リン酸カルシウム、および必要により結晶セルロースを含む粉体成分を打錠した徐放性製剤の記載がある。

#### 【0004】

HPMCを担体として用いたゲルマトリックスからの活性成分の溶出速度は、HPMCの種類（粘度）、および添加量で制御できることが知られている。しかしながら、速い溶出挙動を得ようとした場合、使用する基材において粘度の低いものを用いるか、または/かつ、添加量を減量しなければならない。しかし粘度の低いものを使用および/または基材を減量した場合、ゲルマトリックス固有のゲル強度が低下し、溶出試験、および生体内での薬物のバースト傾向が観察される。生体内で薬物のバーストが起こると、薬効を持続できないばかりでなく、薬物濃度が有効治療域を越えてしまい重大な副作用が引き起こされかねない。逆にゲル強度を強くしようとする、HPMCの粘度の高いものを大量に用いねばならず、活性成分の溶出速度の制御が困難となる。

30

#### 【0005】

非特許文献2には、HPMCをゲルマトリックスの基材とした徐放性製剤に関する記載がある。この中では、溶出速度の制御をHPMCの粘度と添加量で行っているが、溶出速度を速くしようとHPMCの添加量を減らした場合、得られる製剤は食事の影響を受けやすく、ゲル強度を強くしようと、粘性の高い基材を大量に用いた場合、活性成分が溶出しきらずに体外へ排出されることが示唆されている。

40

#### 【0006】

非特許文献3には、HPMCをゲルマトリックスの基材としたテオフィリンの徐放性製剤に関する記載がある。HPMCが錠剤中、10重量%であれば、その他の添加剤で溶出速度の制御が可能であるが、錠剤中HPMCが30～40重量%になると、溶出速度の制御が難しいことが示唆されている。

HPMCとヒドロキシプロピルセルロース（HPC）を含有する徐放性製剤としては、以下のものが知られている。

50

(1) 特許文献7には、80ないし95%のHPMCと20ないし5%のHPCからなる乾燥担体を混合する工程と、該担体を1%以下の含水量に乾燥する工程と、該乾燥担体に治療上有効な量の治療剤を混合して乾燥調合製剤を成形する工程と、該乾燥調合製剤を所定の形状に圧縮する工程とを有し、前記HPMCと、前記HPCとは、2%水溶液に対し20で50～25000センチポアズの範囲の粘度を有することを特徴とする制御された作用の長い調合製剤の調製方法が記載されている。

(2) 特許文献8には、少なくとも50重量%が100メッシュスクリーンを通過するHPCの微粒子と、ヒドロキシプロポキシル基含量4～12%、メトキシル基含量19～30%、2%水溶液粘度400～100,000cpsのHPMCとを含む持効性錠剤が記載されている。この公報には、HPMCの量が、ポリマー混合物(HPCとHPMC)の総量に対して5～75重量%であり、HPCと組み合わせて錠剤の90重量%までの範囲で使用できることも記載されている。

(3) 特許文献9には、シサプリドの経口用徐放性組成物としてシサプリド-(L)-タートレート：約9重量%、ラクトース：約61重量%、HPMC：5.5～18%、HPC：5.5～18%および滑沢剤；約6.5重量%(但し、セルロース誘導体の全重量%は約23.5%である)を含む徐放性製剤が記載されている。

(4) 特許文献10には、作用物質含有調製物として、作用物質を、担持物質としての、a)粘度Va 1000～12000cpsの水溶性ポリマーA 10～90重量%、b)粘度Vb 1～500cpsの水溶性ポリマーB 10～90重量%(ここで粘度Va及びVbは、毛細管法ASTM D-2363-7により、20で測定した2重量%水溶液のそれぞれである)より成る水溶性溶融物と緊密に混合し、この溶融物を加工成形して粒子にすることにより得られた、固体粒状の作用物質含有調製物の記載があり、水溶性ポリマーAの例示として、HPMCおよびHPCが、水溶性ポリマーBの例示として、HPCが挙げられている。

【0007】

しかしながら、従来、HPMCとHPCを製剤に含有させることにより、該製剤のゲル強度を増強させることについては知られていない。

【0008】

【特許文献1】

特開昭62-149632号公報

【0009】

【特許文献2】

特公平5-9413号公報

【0010】

【特許文献3】

特公平7-57726号公報

【0011】

【特許文献4】

特公平4-5208号公報

【0012】

【特許文献5】

国際公開第00/37055号パンフレット

【0013】

【特許文献6】

特開平10-17497号公報

【0014】

【特許文献7】

特公平4-4301号公報

【0015】

【特許文献8】

10

20

30

40

50

特許第 2 1 3 4 3 4 3 号明細書

【 0 0 1 6 】

【 特許文献 9 】

特許第 3 1 8 2 4 2 3 号明細書

【 0 0 1 7 】

【 特許文献 1 0 】

特開平 6 - 1 7 2 1 6 0 号公報

【 0 0 1 8 】

【 非特許文献 1 】

ディー・エー・アルダーマン ( D . A . A l d e r m a n ) , 「 インターナショナル・ジ  
ャーナル・オブ・ファーマシューティカル・テクノロジー・アンド・プロダクト・マニ  
ファクチャー ( I n t . J . P h a r m . T e c h . & P r o d . M f r . )  
」 , 1 9 8 4 年 , 第 5 巻 , 第 3 号 , p . 1 - 9 10

【 0 0 1 9 】

【 非特許文献 2 】

ヒロカズ・ワイ ( H i r o k a z u Y . ) , 「 バイオロジカル・アンド・ファーマシ  
ューティカル・ブリテン ( B i o l . P h a r m . B u l l . ) 」 , 1 9 9 5 年 ,  
第 1 8 巻 , 第 1 0 号 , p . 1 4 0 9 - 1 4 1 6

【 0 0 2 0 】

【 非特許文献 3 】

クララ・アイ・バルガス ( C l a r a I . V a r g a s ) , 「 ドラッグ・デベロップ  
メント・アンド・インダストリアル・ファーマシー ( D r u g D e v e l o p m e n t  
a n d I n d u s t r i a l P h a r m a c y ) 」 , 1 9 9 9 年 , 第 2 5 巻 , 第 9  
号 , p . 1 0 4 5 - 1 0 5 0 20

【 0 0 2 1 】

【 発明が解決しようとする課題 】

本発明の目的は、製剤のゲル強度の増強方法などを提供することにある。

【 0 0 2 2 】

【 課題を解決するための手段 】

本発明は、以下の ( 1 ) ~ ( 1 4 ) に関する。 30

( 1 ) ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを製剤  
に含有させることを特徴とする該製剤のゲル強度の増強方法。

( 2 ) ヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有量が、製剤全体に対して 5 ~ 4 5 重量  
% である ( 1 ) 記載の製剤のゲル強度の増強方法。

( 3 ) ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が、製剤全体に対して 5 ~ 4 5 重量 % であ  
る ( 1 ) または ( 2 ) 記載の製剤のゲル強度の増強方法。

( 4 ) ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースを合わせた  
含有量が、製剤全体に対して 1 0 ~ 5 0 重量 % である ( 1 ) ~ ( 3 ) のいずれかに記載の  
製剤のゲル強度の増強方法。

( 5 ) 製剤が活性成分を含有する ( 1 ) ~ ( 4 ) のいずれかに記載の製剤のゲル強度の増  
強方法。 40

( 6 ) ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる製  
剤のゲル強度の増強剤。

( 7 ) ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースの比が 1 :  
1 . 2 ~ 1 : 5 ( 重量比 ) である ( 6 ) 記載の製剤のゲル強度の増強剤。

( 8 ) ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびバル  
プロ酸もしくはバルプロ酸誘導体またはそれらの塩を含有する徐放性製剤。

( 9 ) バルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体またはそれらの塩が、二バルプロ酸水素ナト  
リウムである ( 8 ) 記載の徐放性製剤。

( 1 0 ) ヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有量が、製剤全体に対して 5 ~ 4 5 重 50

量%である(8)または(9)記載の徐放性製剤。

(11)ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が、製剤全体に対して5～45重量%である(8)～(10)のいずれかに記載の徐放性製剤。

(12)ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースを合わせた含有量が、製剤全体に対して10～50重量%である(8)～(11)のいずれかに記載の徐放性製剤。

(13)バルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体またはそれらの塩の含有量が、製剤全体に対して50重量%以上である(8)～(12)のいずれかに記載の徐放性製剤。

(14)徐放性製剤が単層状の徐放性製剤である(8)～(13)のいずれかに記載の徐放性製剤。

10

#### 【0023】

##### 【発明の実施の形態】

[HPCおよびHPMCを製剤に含有させることを特徴とする該製剤のゲル強度の増強方法]

本発明の製剤のゲル強度の増強方法において、該製剤としては、医薬製剤、食品製剤などがあげられる。

#### 【0024】

本発明の製剤のゲル強度の増強方法において、該製剤は、徐放性製剤であるのが好ましい。

また、本発明の製剤のゲル強度の増強方法において、該製剤は、活性成分を含むのが好ましい。

20

以下、該製剤中の各成分について説明する。

#### (1) 活性成分

本発明の製剤のゲル強度の増強方法における該製剤は、好ましくは活性成分を製剤全体に対して、50重量%以上、より好ましくは50～70重量%、さらに好ましくは50～60重量%含有する。

#### 【0025】

活性成分は、水難溶性活性成分、親水性または水溶性活性成分のいずれであってもよい。活性成分は、医薬品、医薬部外品などの(ヒト用)医薬活性成分；動物薬活性成分；殺菌剤、殺虫剤、除草剤、殺鼠剤、忌避剤、植物成長調整剤などの農薬活性成分；アミノ酸、ペプチド、核酸、有機酸などの食品に含まれる成分などのいずれであってもよい。医薬活性成分としては、例えば、催眠鎮静剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛消炎剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤などの中枢神経用薬；骨格筋弛緩剤、自律神経剤などの末梢神経系用薬；強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管拡張剤などの循環器官用薬；気管支拡張剤、鎮咳剤などの呼吸器官用薬；健胃消化剤、整腸剤、制酸剤などの消化器官用薬；ホルモン剤；抗ヒスタミン剤；ビタミン剤；抗潰瘍剤；抗生物質；化学療法剤；生薬エキス剤などに含まれる活性成分などが挙げられる。

30

#### 【0026】

活性成分としては、薬効の持続性が必要とされる活性成分が好ましく、例えば、抗てんかん剤に含まれる活性成分や抗パーキンソン剤に含まれる活性成分、およびかぜ薬用活性成分や鼻炎用活性成分などが挙げられる。

40

抗てんかん剤に含まれる活性成分としては、例えば、フェナセミド系活性成分、ヒダントイン系活性成分、オキサゾリジン系活性成分、バルピツール酸系活性成分、プリミドン系活性成分、アミノ酪酸系活性成分、スルホンアミド系活性成分などが挙げられる。

#### 【0027】

抗パーキンソン剤に含まれる活性成分としては、例えば、アマンタジン、ビペリデン、プロフェナミン、レポドパなどが挙げられる。

かぜ薬用活性成分としては、例えば、解熱鎮痛消炎剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、去痰剤、鎮咳去痰剤などに含まれる活性成分、ビタミン類、漢方薬エキスなどが挙げられ、鼻炎用活性成分としては、例えば、交感神経興奮剤、副交感神経遮断剤、抗ア

50

レルギー・抗炎症剤などに含まれる活性成分などが挙げられる。

【0028】

解熱鎮痛消炎剤に含まれる活性成分としては、例えば、アセトアミノフェン、フェナセチン、塩酸レフェタミンなどのアニリン誘導体；サリチル酸メチル、サリチル酸フェニル、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、アスピリン、アスピリンアルミニウム、エテンザミド、サザピリンなどのサリチル酸誘導体；イソプロピルアンチピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン、アンチピリン、アミノピリンなどのピラゾロン誘導体；イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサシプロジン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン酸などのプロピオン酸誘導体；フェンブフェン、ジクロフェナクナトリウム、アンフェナクナトリウムなどのフェニル酢酸誘導体；インドメタシン、インドメタシンファルネシル、マレイン酸プログルメタシン、トルメチンナトリウムなどのインドール酢酸誘導体；メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸などのアントラニル酸誘導体；ピロキシカム、アンピロキシカム、テノキシカムなどのオキシカム誘導体；塩酸ベンジダミン、エピリゾール（メピリゾール）、塩酸チアラミド、塩酸チノリジンなどが挙げられる。さらに解熱鎮痛消炎剤に含まれる活性成分としては、消炎酵素剤に含まれる活性成分〔セラペプターゼ〔セラチオペプチダーゼ（商品名）〕、塩化リゾチームなど〕なども挙げられる。これらの解熱鎮痛消炎剤に含まれる活性成分は、一種または二種以上組み合わせて使用できる。

10

【0029】

気管支拡張剤に含まれる活性成分としては、例えば、塩酸エフェドリン、d l - 塩酸メチルエフェドリン、d l - メチルエフェドリンサッカリネート、塩酸イソブレナリン、硫酸イソプロテレノール、塩酸メトキシフェナミン、硫酸オルシブレナリン、塩酸クロルブレナリン、塩酸トリメトキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソブレナリン、フマル酸フォルモテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸プロカテロール、塩酸ブルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール；アミノフィリン、テオフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリンなどのキサンチン誘導体；臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウムなどの抗コリン剤などが挙げられる。

20

【0030】

抗ヒスタミン剤に含まれる活性成分としては、例えば、ジフェンヒドラミンまたはその塩（例えば、塩酸塩など）などのエタノールアミン系抗ヒスタミン剤に含まれる活性成分；d l - マレイン酸クロルフェニラミン、d - マレイン酸クロルフェニラミンなどのプロピルアミン系抗ヒスタミン剤に含まれる活性成分；酒石酸アリメマジン、塩酸イソチペンジル、塩酸プロメタジン、メキタジンなどのフェノチアジン系抗ヒスタミン剤に含まれる活性成分；ジフェニルピラリンまたはその塩（例えば、塩酸塩、テオクル酸塩など）、マレイン酸カルビノキサミン、フマル酸クレマスチン、塩酸イプロヘプチン、塩酸ホモクロルシクリジン、塩酸シプロヘプタジン、マレイン酸ジメチンデン、塩酸トリプロリジンなどが挙げられる。

30

【0031】

鎮咳剤に含まれる活性成分としては、例えば、コデイン類（例えば、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデインなど）、臭化水素酸デキストロメトルファン、クロペラスチンまたはその塩（塩酸塩、フェンジゾ酸塩など）、ノスカピンまたはその塩（塩酸塩など）、ジメモルファンまたはその塩（例えば、リン酸塩、硫酸塩など）、オキセラジンまたはその塩（例えば、タンニン酸塩、クエン酸塩など）、クエン酸ペントキシベリン、塩酸エブラジノン、塩酸クロブチノール、クエン酸イソアミニル、塩酸ホミノベン、塩酸クロフェダノール、リン酸ベンプロペリン、ジブナートナトリウム、ヒドロコタルニンなどが挙げられる。

40

【0032】

去痰剤に含まれる活性成分としては、例えば、グアヤコールスルホン酸カリウム；カルボシステイン、塩酸 L - エチルシステイン、塩酸 L - メチルシステイン、アセチルシステイ

50

ンなどのシステイン誘導体；ブロムヘキシンまたはその塩（塩酸塩など）、塩酸アンブロキシソールなどが挙げられる。

鎮咳去痰剤に含まれる活性成分としては、例えば、グアイフェネシン、チペピジンまたはその塩（ヒベンズ酸塩、クエン酸塩など）、オキシメテパノール、塩酸アロクラミド、フェン酸カルベタペンタン、塩酸トリメトキノール、塩酸メトキシフェナミンなどが挙げられる。

#### 【0033】

ビタミン類としては、例えば、ビタミンB<sub>1</sub>、もしくはその誘導体またはそれらの塩（例えば、フルスルチアミン、塩酸フルスルチアミン、プロスルチアミン、オクトチアミン、チアミンジスルフィド、ビスペンチアミン、ビスブチチアミン、ビスイブチアミン、ベン

10

#### 【0034】

漢方薬エキスとしては、例えば、甘草、柴胡、桂皮、葛根、キョウニン、半夏、生姜、人参、陳皮などのエキスが挙げられる。

交感神経興奮剤（受容体刺激剤）に含まれる活性成分としては、例えば、うっ血除去剤に含まれる活性成分、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸シュードエフェドリン、塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。副交感神経遮断剤に含まれる活性成分としては、例えば、ベラドンナ総アルカロイドなどが挙げられ、抗アレルギー・抗炎症剤に含まれる活性成分としては、例えば、トラネキサム酸などが挙げられる。これらの活性成分は、同系統または異系統の群から適当に選択し、単独でまたは二種以上組合せて使用できる。また、前記活性成分は、必要に応じて、カフェイン類（例えば、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン、カフェインサイレート、カフェイン（1水和物）など）、制酸剤または粘膜保護剤に含まれる活性成分（例えば、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、硫酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト〔例えば、アルカマック（商品名）〕、ジヒドロアルミニウム・アミノ酢酸塩、水酸化アルミニウムゲル、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物〔例えば、クムライト（商品名）〕、スクラルファートなど）、ミネラル、アミノ酸類などと併用してもよい。

20

30

#### 【0035】

活性成分としては、さらには水溶性活性成分が好ましい。水溶性活性成分としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸などとの塩）や有機酸塩（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸などとの塩）などがあげられ、特に有機酸塩が好ましい。水溶性活性成分の水に対する溶解度（温度20℃）は、好ましくは1mg/ml以上、より好ましくは10mg/ml以上、さらに好ましくは50mg/ml以上である。

#### 【0036】

さらに、活性成分としては、バルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体またはそれらの塩が好ましい。

バルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体またはそれらの塩はてんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作および混合発作など）およびてんかんにともなう性格行動障害（不機嫌、易怒性など）の治療などに有用である。また、躁病および躁うつ病の躁状態の治療などにも用いられる。

40

#### 【0037】

バルプロ酸誘導体としては、バルプロ酸アミドなどが挙げられる。

バルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体の塩としては、バルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体と、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、ベリリウム、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属などとの塩が挙げられるが、二バルプロ酸水素ナトリウムが最も好ましく使用される。

#### 【0038】

50



バルプロ酸は、市販品として入手可能である。

バルプロ酸誘導体として、例えば、バルプロ酸アミドは、公知の方法に準じて、例えば、バルプロ酸を酸塩化物とし、さらに、アンモニアと反応させることなどにより得ることができる。

バルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体の塩は、公知の方法（特公昭64-3178号公報など）に準じて製造することができる。

#### 【0039】

##### (2) HPMC

本発明の製剤のゲル強度の増強方法における該製剤中のHPMCの含有量は、例えば、製剤が単層状の徐放性製剤である場合、製剤全体に対して5～45重量%であるのが好ましく、5～30重量%であるのがより好ましく、5～20重量%であるのがさらに好ましい。

#### 【0040】

HPMCにおけるメトキシ基含量は、15～35%であるのが好ましく、ヒドロキシプロポキシ基含量は、2～15%であるのが好ましい。

HPMCとしては、例えば、日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208〔メトキシ基含量19～24%（メトキシ基の平均置換度約1.1～2.0）、ヒドロキシプロポキシ基含量4～12%（ヒドロキシプロポキシ基の平均置換度約0.1～0.34）〕、日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906〔メトキシ基含量27～30%、ヒドロキシプロポキシ基含量4～7.5%〕、日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910〔メトキシ基含量28～30%、ヒドロキシプロポキシ基含量7～12%〕などが挙げられる。これらのHPMCは単独でまたは二種以上組合せて使用できる。

#### 【0041】

HPMCの2重量%水溶液の粘度は、20において、好ましくは10～100000cps、より好ましくは100～30000cps、さらに好ましくは100～4000cpsである。

さらに、HPMCの1%（重量/容量）水溶液のpHは、5～8であるのが好ましい。

#### 【0042】

HPMCは、公知の方法、例えば、アルカリセルロースに塩化メチルとプロピレンオキサイドとを反応させる方法により調製してもよいが、市販品として入手も可能である。

##### (3) HPC

本発明の製剤のゲル強度の増強方法における該製剤中のHPCの含有量は、例えば、製剤が単層状の徐放性製剤である場合、製剤全体に対して5～45重量%であるのが好ましく、10～45重量%であるのがより好ましく、15～30重量%であるのがさらに好ましい。

#### 【0043】

HPCにおけるヒドロキシプロポキシ基含量は、53.4～77.5%であるのが好ましい。

HPCの2重量%水溶液の粘度は、20において、好ましくは6～5000cps、より好ましくは150～5000cps、さらに好ましくは150～4000cpsである。

#### 【0044】

HPCの2%（重量/容量）水溶液のpHは、5.0～7.5であるのが好ましい。

HPCは、公知の方法、例えば、アルカリセルロースにプロピレンオキサイドを反応させることにより調製できるが、市販品として入手してもよい。

HPMCとHPCを合わせた含有量が、製剤全体に対して10～50重量%であるのが好ましく、15～40重量%であるのがより好ましい。

#### 【0045】

また、製剤中におけるHPMCとHPCの含量比は、1：1.2～1：5（重量比）であるのが好ましく、1：1.5～1：3（重量比）であるのがより好ましい。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 6 】

## ( 4 ) 製剤中の他の成分

本発明の製剤のゲル強度の増強方法における該製剤は、他の成分、例えば、賦形剤（例えば、コーンスターチなどのデンプン類、乳糖、粉糖、グラニュー糖、ブドウ糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、タルク、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムなど）、結合剤〔例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アビセル R C ）、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、化デンプンなど〕、崩壊剤〔例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム（例えば、ニチリン化学（株）製、E C G 5 0 5 ）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、架橋化ポリビニルピロリドン（例えば、B A S F 社製、コリドン C L ）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、信越化学（株）製、L - H P C ）、デンプン類など〕、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウムなど）、流動化剤（例えば、軽質無水ケイ酸など）、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油誘導体などの非イオン系界面活性剤など）、脂質（例えば、炭化水素、ワックス類、高級脂肪酸とその塩、高級アルコール、脂肪酸エステル、硬化油など）、着色剤（例えば、タール色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタンなど）、矯味剤（例えば、甘味剤、香料など）、充填剤、増量剤、吸着剤、防腐剤などの保存剤、緩衝剤、湿潤剤、帯電防止剤、崩壊延長剤などを含んでいてもよい。

10

20

## 【 0 0 4 7 】

本発明の製剤のゲル強度の増強方法において、該製剤が徐放性製剤である場合、該徐放性製剤は、細粒剤、顆粒剤などの形態であってもよいが、直接打錠により効率よく固形製剤を得るため、錠剤の形態であるのが好ましい。錠剤は単層錠であってもよく、複数の層で構成された積層錠や有核錠（圧縮被包錠）であってもよい。積層錠や有核錠は少なくとも1つの徐放層（徐放部）を有する限り特に制限されないが、活性成分、H P M C および H P C など構成された少なくとも1つの徐放部および速放部を有する固形製剤であるのが有効である。すなわち、少なくとも1つの徐放層（徐放部）と少なくとも1つの速放層（速放部）とを組合せると、薬効を速やかに発現させることができるだけでなく、薬効を持続させるのに有効である。

30

## 【 0 0 4 8 】

本発明の製剤のゲル強度の増強方法における該製剤が徐放性製剤である場合、該徐放性製剤は、必要に応じてコーティング層を形成させてコーティング錠としたり、矯味などにより、その服用感を向上させたり安定性を向上させたりしてもよい。コーティング錠には、例えば、シュガーコーティング錠、フィルムコーティング錠などが含まれ、コーティング層は、炭酸カルシウム、ショ糖、リン酸カルシウム、タルク、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン〔 1 0 5 〕ポリオキシプロピレン〔 5 〕グリコール、ポリオキシエチレン〔 1 6 0 〕ポリオキシプロピレン〔 3 0 〕グリコール、グリコール、エチルセルロースコーティング、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルアルコール、ステアリン酸含有のヒドロキシプロピルセルロース、腸溶性ポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースなど）、着色剤（酸化チタン、黄色ベンガラ、三二酸化鉄、食用色素など）などで構成されたコーティング組成物を用い、慣用の方法で形成することができる。

40

## ( 5 ) 製剤のゲル強度の増強方法

本発明の製剤のゲル強度の増強方法は、例えば、該製剤が徐放性製剤である場合、活性成分、H P M C および H P C を含む粉体成分を打錠することにより実施することができる。前記粉体成分はさらに上記（ 4 ）で例示した製剤中の他の成分を含んでいてもよい。前記粉体成分を直接打錠して圧縮成形するという簡単な方法で徐放性製剤または徐放部を形成

50

してもよいし、前記粉体成分から予め湿式または乾式造粒された造粒物を含む打錠成分を打錠して徐放性製剤または徐放部を形成してもよい。打錠圧は、例えば、 $300 \sim 3000 \text{ kg/cm}^2$  程度の範囲から適当に選択できる。該徐放性製剤が錠剤である場合、錠剤のサイズは特に制限されず、例えば、1錠あたり  $20 \sim 3000 \text{ mg}$  であるのが好ましい。

#### 【0049】

該徐放性製剤は、単層錠に限らず、積層錠や有核錠などとして製造してもよい。

#### 〔HPCとHPMCからなる製剤のゲル強度の増強剤〕

本発明は、HPCとHPMCからなる製剤のゲル強度の増強剤も提供するが、該増強剤の使用に際しては、前記の「HPCおよびHPMCを製剤に含有させることを特徴とする該製剤のゲル強度の増強方法」の説明で記載したのと同様に条件を設定することができる。 10

#### 【0050】

HPCとHPMCからなる製剤のゲル強度の増強剤において、HPCとHPMCとは必ずしも混合された状態で存在する必要はなく、HPCとHPMCとが別個に存在する形態も該増強剤に含まれる。

〔HPC、HPMCおよびバルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体またはそれらの塩を含有する徐放性製剤〕

本発明は、HPC、HPMCおよびバルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体またはそれらの塩を含有する徐放性製剤も提供するが、該徐放性製剤の製造などは、前記の「HPCおよびHPMCを製剤に含有させることを特徴とする該製剤のゲル強度の増強方法」の説明で記載したのと同様に条件を設定することにより実施をすることができる。本発明の徐放性製剤は、生体内の機械的運動などに対するゲル強度の点で優れた徐放性製剤である。 20

#### 【0051】

以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 【0052】

#### 【実施例】

##### 実施例 1

表1の処方に従って錠剤を以下のようにして調製した。すなわち二バルプロ酸水素ナトリウム〔協和発酵工業（株）製〕 $37.4 \text{ g}$ 、HPMC〔信越化学工業（株）製、メトローク、 $90 \text{ SH} - 100$ 〕 $6.8 \text{ g}$ 、HPC〔日本曹達（株）製、日曹HPC、HPC-M〕 $13.6 \text{ g}$ 、結晶セルロース〔旭化成（株）製、アビセルPH101〕 $3.4 \text{ g}$ および乳糖（DMV製、Parmatose、 $200 \text{ M Lactose}$ ） $4.76 \text{ g}$ をサンプルミル〔SK-M-1700別型、協立理工（株）製〕を用いて混合した後、水 $4.5 \text{ ml}$ を滴下し練合した。得られた練合物を恒温槽で $60^\circ\text{C}$ 一夜乾燥し、この乾燥物をへらと $30$ メッシュの篩を用い、解砕し、整粒末とした。整粒末 $9.7 \text{ g}$ に、軽質無水ケイ酸〔フロイント産業（株）製、アドソリダー101〕 $0.3 \text{ g}$ を投入し、 $2 \text{ L}$ ビニール袋を用いて混合し混合末を得た。得られた混合末を用いて、打錠機〔コレクト12、菊水製作所（株）製〕にて製錠した。錠剤の重量は $680 \text{ mg}$ とし、錠剤の形状はオブロング（ $17.5 \times 7.0 \text{ mm}$ ）とした。 30 40

##### 実施例 2

表1の処方に従って、HPMC〔信越化学工業（株）製、メトローク、 $90 \text{ SH} - 400$ 〕 $6.8 \text{ g}$ を使用する以外は、前記実施例1と同様にして錠剤を調製した。

##### 実施例 3

表1の処方に従って、HPMC〔信越化学工業（株）製、メトローク、 $60 \text{ SH} - 400$ 〕 $6.8 \text{ g}$ を使用する以外は、前記実施例1と同様にして錠剤を調製した。

##### 実施例 4

表1の処方に従って、HPMC〔信越化学工業（株）製、メトローク、 $90 \text{ SH} - 400$ 〕 $6.8 \text{ g}$ およびHPC〔日本曹達（株）製、日曹HPC、HPC-H〕 $13.6 \text{ g}$ を使用する以外は、前記実施例1と同様にして錠剤を調製した。 50

## 比較例 1

表 1 の処方に従って、HPMC [ 信越化学工業 ( 株 ) 、メトロース、90SH - 4000 ] 20 . 4 g を使用し、HPC を使用せず、練合に用いる水の量を 5 . 0 ml にする以外は、前記実施例 1 と同様にして錠剤を調製した。

## 比較例 2

表 1 の処方に従って、HPMC [ 信越化学工業 ( 株 ) 、メトロース、90SH - 1500 ] 20 . 4 g を使用し、HPC を使用せず、練合に用いる水の量を 5 . 0 ml にする以外は、前記実施例 1 と同様にして調製した。

【 0 0 5 3 】

【 表 1 】

表1 実施例および比較例の処方

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2
ニバルプロ酸水素ナトリウム	374.0mg	374.0mg	374.0mg	374.0mg	374.0mg	374.0mg
日曹HPC (HPC-M)	136.0mg	136.0mg	136.0mg			
日曹HPC (HPC-H)				136.0mg		
メトローズ (60SH4000)			68.0mg			
メトローズ (90SH100)	68.0mg					
メトローズ (90SH4000)		68.0mg		68.0mg	204.0mg	
メトローズ (90SH15000)						204.0mg
Pharmatose 200M Lactose	47.6mg	47.6mg	47.6mg	47.6mg	47.6mg	47.6mg
Avicel PH101	34.0mg	34.0mg	34.0mg	34.0mg	34.0mg	34.0mg
アドソリダー101	20.4mg	20.4mg	20.4mg	20.4mg	20.4mg	20.4mg
計	680.0mg	680.0mg	680.0mg	680.0mg	680.0mg	680.0mg

10

20

30

40

50

## 【0054】

表中、メトローズ(90SH100)、メトローズ(90SH4000)およびメトローズ(90SH15000)は、信越化学工業(株)製の製品である。また、日曹HPC(HPC-M)および日曹HPC(HPC-H)は日本曹達(株)製の製品である。

## 【0055】

## 試験例1（溶出試験）

実施例1～4で得た錠剤および比較例1、2で得た錠剤を用い、第14局改正日本薬局方溶出試験法の第2法（パドル法）に従って溶出試験を行った。回転数は毎分50回転とし、試験液としては水900mlを用いた。溶出試験開始後、経時的にサンプリングし、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析によってバルプロ酸の溶出量を求めた。

## 【0056】

HPLC分析条件は以下の通りである。

カラム：デベロシル（Develosil ODS-UG-5：野村科学株式会社製）

4.6mm I.D.×150mm

カラム温度：25

展開溶媒：0.05mol/Lリン酸二水素ナトリウム試液（pH3.0）/アセトニトリル混液（1：1）

展開溶媒の流量：バルプロ酸の保持時間が約6分になるように調整（1.0ml/分）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

以下の試験例2についても、同様のHPLC分析条件で分析した。

## 【0057】

溶出試験の結果を図1に示した。図1より、HPCおよびHPMCを含有する製剤では、HPCとHPMCの種類および添加量により溶出速度を任意に制御できることが分かる。これに対し、比較例1、2で得たHPMCのみを含有する製剤では添加したHPMCの種類や添加量に関わらず、類似した溶出挙動を示している。

## 【0058】

## 試験例2（ビーズを用いた溶出試験）

ゲル強度の評価のため、実施例2、4で得た錠剤および比較例1で得た錠剤について、ビーズを用いた溶出試験を行った。溶出試験器のピーカー中に試験液（水250ml）、ポリスチレンビーズ（径 約6.5mm、和光純薬工業（株）製）2000個（約280g）および試験錠剤を投入しパドルを毎分25回転とし溶出試験を行った。溶出試験開始後、経時的にサンプリングし、HPLC分析によってバルプロ酸の溶出量を求めた。

## 【0059】

ビーズを用いた溶出試験の結果を図2に示した。比較例1で得た錠剤ではパドルを用いた溶出試験において、試験開始後2～4時間で活性成分のバースト傾向が観察された。ゲル強度の評価は、通常の溶出試験（試験例1）とビーズを用いた溶出試験（試験例2）での結果を比較することにより行った。表2に実施例2、4および比較例1で得られた錠剤の各時間（4、6、12時間）における溶出率の差を示した。溶出速度に差がないものほど、生体内での機械的運動に対し抵抗力のあるゲルマトリックスを形成していると考えられる。

## 【0060】

溶出率の差は以下の式により算出した。

## 【0061】

## 【数1】

$$\text{溶出率の差}(\%) = \text{試験例2における溶出率}(\%) - \text{試験例1における溶出率}(\%)$$

## 【0062】

## 【表2】

10

20

30

40

表 2 溶出率の差 (%)			
溶出時間	実施例 2	実施例 4	比較例 1
4時間	17.2	17.2	33.8
6時間	21.4	18.3	44.2
12時間	18.3	18.8	37.6

## 【 0 0 6 3 】

表 2 より、比較例 1 で得た錠剤では溶出率の差が 30 ~ 45 % になっているのに対し、実施例 2、4 で得た錠剤では溶出率の差は 20 % 程度であり、ゲル強度が有意に改善されていることがわかる。 10

## 【 0 0 6 4 】

## 【 発明の効果 】

本発明により、製剤のゲル強度の増強方法、ゲル強度に優れたバルプロ酸もしくはバルプロ酸誘導体またはそれらの塩を含む徐放性製剤などが提供される。

## 【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 図 1 は、試験例 1 の錠剤の溶出試験の結果を示したものである。

## 【 符号の説明 】

- - : 実施例 1 の錠剤を用いた試験例 1 の場合の溶出率を表す。
- - : 実施例 2 の錠剤を用いた試験例 1 の場合の溶出率を表す。
- - : 実施例 3 の錠剤を用いた試験例 1 の場合の溶出率を表す。
- - : 実施例 4 の錠剤を用いた試験例 1 の場合の溶出率を表す。
- - : 比較例 1 の錠剤を用いた試験例 1 の場合の溶出率を表す。
- - : 比較例 2 の錠剤を用いた試験例 1 の場合の溶出率を表す。

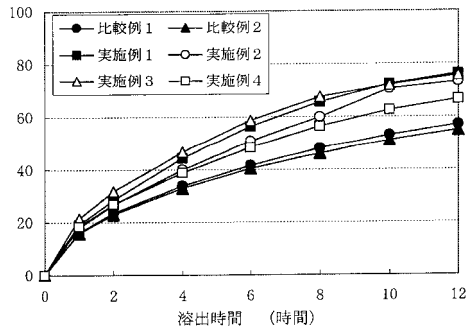
20

【 図 2 】 図 2 は、試験例 2 のビーズを用いた錠剤の溶出試験の結果を示したものである。

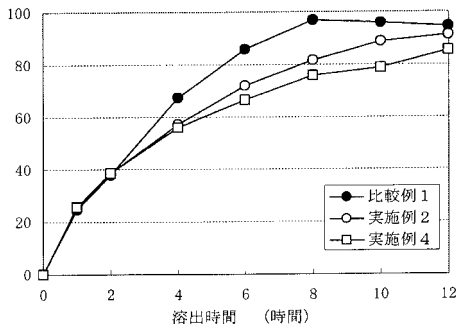
## 【 符号の説明 】

- - : 実施例 2 の錠剤を用いた試験例 2 の場合の溶出率を表す。
- - : 実施例 4 の錠剤を用いた試験例 2 の場合の溶出率を表す。
- - : 比較例 1 の錠剤を用いた試験例 2 の場合の溶出率を表す。

【 図 1 】



【 図 2 】





---

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C206 AA02 DA02 MA03 MA05 MA55 MA72 NA12 ZA06